

УДК 616.36-003.826-036.22
DOI: 10.36979/1694-500X-2022-22-5-138-142

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И СВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИ НЕЗДОРОВЫМ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ

Н.А. Токтогулова, Р.Р. Тухватшин, Б.Р. Раимов

Аннотация. Анализ последних публикаций из Европы, Америки и Азиатско-Тихоокеанского региона позволяет дать объективную оценку распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), факторов риска прогрессирования, естественного течения заболевания у лиц с метаболически здоровым и нездоровым фенотипами ожирения. НАЖБП поражает 25–30 % населения в целом, а факторы риска почти идентичны факторам риска метаболического синдрома (МС). Естественная история включает в себя развитие сердечно-сосудистых заболеваний или цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). ГЦК в 45 % случаев может развиться при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) даже при отсутствии цирроза печени. Появившаяся в последние годы концепция метаболически здорового ожирения (МЗО), определяемого как ожирение без метаболического синдрома, вызвала значительный научный интерес. Пациенты с МЗО имеют больший риск развития и прогрессирования НАЖБП по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Выяснено, что МЗО является динамическим состоянием, значительная часть МЗО прогрессирует в метаболически нездоровое ожирение (МНО) и может неоднозначно повлиять на наличие и серьезность НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; стеатоз печени; стеатогепатит; метаболически здоровое ожирение; метаболически нездоровое ожирение; эпидемиология.

БООРДУН АЛКОГОЛСУЗ МАЙ ООРУСУНУН ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ ЖАНА МЕТАБОЛИКАЛЫК ЖАКТАН ДЕНИ САК ЖАНА МЕТАБОЛИКАЛЫК ЖАКТАН ЗЫЯНДУУ СЕМИРҮҮНҮН ФЕНОТИПТЕРИ МЕНЕН БОЛГОН БАЙЛАНЫШЫ

Н.А. Токтогулова, Р.Р. Тухватшин, Б.Р. Раимов

Аннотация. Европанын, Американын жана Азия-Тынч океан чөлкөмүнүн акыркы басылмаларына талдоо жүргүзүү боордун алкогольсуз май оорусунун жайылышын объективдүү баалоого, оорунун өрчүп кетүү тобокелдигинин факторлоруна жана метаболикалык жактан дени сак адамдарда жана зыяндуу семирүү фенотиптери менен оорунун табигый жүрүшүнө объективдүү баа берүүгө мүмкүндүк берет. Боордун алкогольсуз май оорусу жалпы калктын 25–30 %ына таасирин тийгизет жана тобокелдик факторлору метаболикалык синдромдун тобокелдик факторлору менен дээрлик бирдей. Боордун алкогольсуз май оорусунун табигый өрчүшү өз ичине жүрөк-кан тамыр ооруларын же боордун циррозун жана гепатоцеллюлярдык карциноманы (ГЦК) камтыйт. Гепатоцеллюлярдык карцинома 45 % учурда алкогольсуз стеатогепатит менен боордун циррозу болбосо да өрчүп кетиши мүмкүн. Акыркы жылдары пайда болгон метаболикалык синдрому жок семирүү катары аныкталган, метаболикалык жактан дени сак семирүү түшүнүгү олуттуу илимий кызыгууну жаратты. Метаболикалык жактан дени сак семирүү менен ооруган бейтаптарда нормалдуу дене салмагы бар бейтаптарга салыштырмалуу боордун алкогольсуз май оорусунун өнүгүү жана күчөп кетүү коркунучу көбүрөөк. Метаболикалык жактан дени сак семирүү динамикалык абал болуп саналат, метаболикалык жактан дени сак семирүүнүн олуттуу үлүшү метаболикалык жактан зыяндуу семирүүгө айланат жана боордун эки жактуу алкогольсуз май оорусунун болушуна жана анын оордугуна таасир этиши мүмкүн экендиги аныкталды.

Түйүндүү сөздөр: боордун алкогольсуз май оорусу; боордун стеатозу; стеатогепатит; метаболикалык жактан дени сак семирүү; метаболикалык жактан зыяндуу семирүү; эпидемиология.

**EPIDEMIOLOGY OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
AND RELATIONSHIP WITH METABOLICALLY HEALTHY
AND METABOLICALLY UNHEALTHY PHENOTYPES OF OBESITY**

N.A. Toktogulova, R.R. Tukhvatshin, B.R. Raimov

Abstract. Analysis of the current literature from Europe, America and the Asia-Pacific region allows an objective assessment of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), risk factors for progression, natural course of the disease in individuals with metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes. NAFLD affects 25–30 % of the general population, and the risk factors are almost identical to those for metabolic syndrome (MS). The natural history includes the development of cardiovascular disease or liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). HCC can also develop with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in the absence of liver cirrhosis (45 % of cases). The concept of metabolically healthy obesity (MHO), defined as obesity without metabolic syndrome, which has emerged in recent years, has generated considerable scientific interest. Patients with MHO have a greater risk of developing and progression of NAFLD compared with patients with normal body weight. It was found that MHO is a dynamic condition (a significant part of MHO subjects progresses to metabolically unhealthy obesity (MHO) and can ambiguously affect the presence and severity of NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; liver steatosis; steatohepatitis; metabolically healthy obesity; metabolically unhealthy obesity; epidemiology.

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – широко распространенное заболевание, связанное с наличием стеатоза печени при отсутствии других причин вторичного накопления жира в печени (например, чрезмерное употребление алкоголя, гипотиреоз, лекарства и т. д.). НАЖБП может прогрессировать до цирроза или непосредственно до гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и, вероятно, является важной причиной криптогенного цирроза [1–6]. Неалкогольная жировая болезнь печени подразделяется на неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБ) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). При НАЖБ стеатоз печени присутствует без признаков воспаления, тогда как при НАСГ стеатоз печени связан с воспалением печени, которое гистологически неотличимо от алкогольного стеатогепатита [6, 7]. В последнее время стали использоваться дополнительные термины, такие как смешанное (алкогольное и неалкогольное) заболевание печени, лекарственный стеатогепатит, стеатогепатит, связанный с химиотерапией, стеатогепатит, связанный с PNPLA3.

НАЖБП является наиболее частым заболеванием печени в западных промышленно развитых странах и, по сообщениям, распространенность НАЖБП во всем мире составляет 6–35 % (в среднем 20 %) [8]. В Европе средняя распространенность составляет 25–26 % с большими вариациями в разных популяциях.

Основные факторы риска НАЖБП такие же, как и компоненты метаболического синдрома: центральное ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия и инсулинорезистентность. Сердечно-сосудистые, а не печеночные заболевания являются наиболее частой причиной смертности среди пациентов с НАЖБП/НАСГ, хотя пациенты с НАСГ подвержены повышенному риску связанных с печенью смертей по сравнению с пациентами без него [9]. Пациенты с НАЖБП/НАСГ могут со временем умереть от цирроза, но только если они не умрут, в первую очередь, от сердечно-сосудистой патологии [9]. Связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями предполагает, что мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний должен проводиться у данной категории больных тщательнее [10]. Прогресс в цирроз или гепатоцеллюлярную карциному встречается только у 2,5 % пациентов с НАСГ и обычно медленнее, чем при других хронических заболеваниях печени. Пациенты с простым стеатозом при биопсии имеют низкий риск развития значительного фиброза, тогда как пациенты с неалкогольным стеатогепатитом подвергаются более высокому риску [11]. Наконец, неясно, повышается ли общий уровень смертности у пациентов с НАЖБП по сравнению с общей популяцией или нет. Крупнейшее исследование из США предполагает, что общий уровень смертности не увеличивается, в то время как меньшие исследования и исследования других

групп населения предполагают небольшое увеличение смертности. Сообщалось также о рецидиве НАЖБП после трансплантации печени [12, 13].

Несмотря на высокую распространенность избыточной массы тела в мире, например в России до 59,2 %, а непосредственно ожирения – до 25 %, в США – 67,4 и 33,3 %, в Великобритании – 63,6 и 25,8 %, соответственно [14], не у всех больных с ожирением отмечаются выраженные метаболические нарушения. До 40 % пациентов не имеют нарушения показателей углеводного и липидного обмена, артериального давления [15, 16].

Концепция метаболически здорового ожирения (МЗО), обычно определяемого как ожирение без метаболического синдрома, вызвало большой интерес научного общества. МЗО представляет собой сложный фенотип с промежуточным риском между метаболически здоровыми людьми с нормальным весом и пациентами, страдающими ожирением и метаболически нездоровыми (МНО, т. е. ожирением с метаболическим синдромом). Учитывая эпидемиологическую распространенность НАЖБП и ожирения во всем мире, а также патофизиологическую связь между этими двумя состояниями [11, 17], в этой обзорной статье мы кратко рассмотрели взаимосвязь и лежащие в основе механизмы, связывающие МЗП и МНО с риском НАЖБП. У лиц с МЗО отмечается преобладание подкожного жира над висцеральным, мышечная масса хорошо развита, общая физическая подготовленность организма хорошая, инсулин и глюкоза крови в пределах нормы, чувствительность к инсулину нормальная, умеренный сердечно-сосудистый риск. Тогда как лица с МНО отличаются преобладанием висцерального жира над подкожным, потерей мышечной массы (саркопения), снижением общей физической подготовленности, гиперинсулинемией, дислипидемией, сахарным диабетом, высоким риском сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [18].

У пациентов с тяжелым ожирением и сопутствующими признаками метаболического синдрома распространенность НАЖБП, определяемой с помощью визуализации, составляет примерно 90–95 %, и более чем у трети этих пациентов по гистологическим данным

имеется НАСГ [19]. Частично это может быть связано с тем, что НАЖБП в большей степени связана с висцеральным жиром, чем с подкожным [20]. По сравнению с подкожным жиром висцеральная жировая ткань связана с более высокой скоростью липолиза, большей инсулинорезистентностью [19, 20] и повышенным высвобождением провоспалительных и профиброгенных посредников, которые могут способствовать развитию и прогрессированию НАЖБП [19, 21]. В последнее время постоянно растет число наблюдательных исследований, в которых оценивается распространенность одновременных МЗО и НАЖБП у лиц из Азии. Это актуально потому, что азиатские люди, как правило, имеют больше висцеральной жировой ткани, чем другие этнические группы [22], и они также более подвержены развитию НАЖБП при более низком ИМТ, чем люди европеоидной расы [22].

Фенотип МНО относительно распространен в клинической практике и встречается примерно у одной трети людей с ожирением [23]. В настоящее время мало что известно о влиянии МНО на риск НАЖБП. Крупные когортные исследования показали, что фенотип ожирения, независимо от аномалий метаболического синдрома, может увеличивать риск развития НАЖБП [24]. Кроме того, в другом крупномасштабном когортном исследовании сообщили, что ИМТ был независимо связан с обострением фиброза печени как у пациентов с МЗО, так и у МНО в течение среднего периода наблюдения 7,7 года [25].

Интересно, что в этом исследовании около 70 % метаболически здоровых людей (независимо от их статуса ожирения) становились метаболически нездоровыми в течение периода наблюдения. Статус метаболического здоровья не является статическим состоянием и здоровый метаболический профиль на исходном уровне не обязательно гарантирует благоприятные долгосрочные исходы для печени у пациентов с МНО [25].

В этом контексте некоторые азиатские исследования также предположили, что НАЖБП независимо связана с будущей конверсией метаболически здорового статуса в метаболически аномальный фенотип, при этом до 25–30 % людей с МЗО могут преобразоваться в фенотип

МНО в течение 5 лет [26]. Однако распространенность НАСГ и выраженность фиброза среди пациентов с МЗО, по-видимому, намного ниже, чем среди пациентов с МНО [23]. В совокупности текущие данные свидетельствуют о том, что пациенты с МНО имеют более высокий риск НАЖБП и прогрессирования заболевания печени, чем пациенты с МЗО. Однако, учитывая, что МЗО не является стабильным состоянием, и сама НАЖБП может предсказать переход от МЗО к МНО, мы считаем, что следует предпринять бóльшие усилия для выявления НАЖБП у всех лиц с ожирением, даже если они кажутся метаболически здоровыми.

Таким образом, в последние годы концепция МЗО вызвала значительный научный интерес. По сравнению с МНО, пациенты с МЗО имеют более низкий риск смертности от всех причин и также от конкретных. Соответственно необходимы дополнительные исследования, чтобы прояснить, как переход от фенотипов МЗО к МНО может отрицательно повлиять на наличие и тяжесть НАЖБП. Наконец, более точное изучение общей патофизиологической основы НАЖБП и других метаболических расстройств, связанных с ожирением, поможет прояснить глубинные механизмы прогрессирования болезни.

Поступила: 09.02.22; рецензирована: 25.02.22;
принята: 01.03.22.

Литература

1. *Caldwell S.H. et al.* Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease // *Hepatology*. 1999. Т. 29. № 3. С. 664–669.
2. *Caldwell S.H., Crespo D.M.* The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years [Hepatology 1990; 11: 74–80] // *Journal of hepatology*. 2004. Т. 40. № 4. С. 578–584.
3. *Browning J.D. et al.* Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis // *Official journal of the American College of Gastroenterology // ACG*. 2004. Т. 99. № 2. С. 292–298.
4. *Poonawala A., Nair S.P., Thuluvath P.J.* Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study // *Hepatology*. 2000. Т. 32. № 4. С. 689–692.
5. *Piscaglia F. et al.* Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study // *Hepatology*. 2016. Т. 63. № 3. С. 827–838.
6. *Ludwig J. et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clinic Proceedings*. 1980. Т. 55. № 7. С. 434–438.
7. *Sheth S.G., Gordon F.D., Chopra S.* Nonalcoholic steatohepatitis // *Annals of internal medicine*. 1997. Т. 126. № 2. С. 137–145.
8. *Younossi Z.M. et al.* Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008 // *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2011. Т. 9. № 6. С. 524–530. e1.
9. *Targher G., Day C.P., Bonora E.* Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *New England Journal of Medicine*. 2010. Т. 363. № 14. С. 1341–1350.
10. *Lazo M. et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study // *Bmj*. 2011. Т. 343.
11. *Singh S. et al.* Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies // *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2015. Т. 13. № 4. С. 643–654. e9.
12. *Molloy R.M., Komorowski R., Varma R.R.* Recurrent nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis after liver transplantation // *Liver Transplantation and Surgery*. 1997. Т. 3. № 2. С. 177–178.
13. *Kim W.R. et al.* Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation // *Transplantation*. 1996. Т. 62. № 12. С. 1802–1805.
14. *Ng M. et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *The lancet*. 2014. Т. 384. № 9945. С. 766–781.
15. *Primeau V. et al.* Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy // *International journal of obesity*. 2011. Т. 35. № 7. С. 971–981.
16. *Blüher M.* The distinction of metabolically ‘healthy’ from ‘unhealthy’ obese individuals // *Current opinion in lipidology*. 2010. Т. 21. № 1. С. 38–43.
17. *Токтогулова Н.А.* Современные аспекты этиопатогенеза неалкогольной жировой

- болезни печени (Обзор литературы) / Н.А. Токтогулова // Вестник КPCY. 2019. Т. 19. № 5. С. 67–72.
18. *Wildman R.P. et al.* The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004) // *Archives of internal medicine.* 2008. Т. 168. № 15. С. 1617–1624.
 19. *Lonardo A. et al.* Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups // *Digestive and Liver Disease.* 2015. Т. 47. № 12. С. 997–1006.
 20. *Milić S., Lulić D., Štimac D.* Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations // *World journal of gastroenterology: WJG.* 2014. Т. 20. № 28. С. 9330.
 21. *Byrne C.D., Targher G.* Ectopic fat, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease: implications for cardiovascular disease // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2014. Т. 34. № 6. С. 1155–1161.
 22. *Fan J.G., Kim S.U., Wong V.W.S.* New trends on obesity and NAFLD in Asia // *Journal of hepatology.* 2017. Т. 67. № 4. С. 862–873.
 23. *Iacobini C. et al.* Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity // *Metabolism.* 2019. Т. 92. С. 5–60.
 24. *Chang Y. et al.* Metabolically healthy obesity and the development of nonalcoholic fatty liver disease // *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG.* 2016. Т. 111. № 8. С. 1133–1140.
 25. *Kim Y. et al.* Metabolically healthy versus unhealthy obesity and risk of fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease // *Liver International.* 2019. Т. 39. № 10. С. 1884–1894.
 26. *Hashimoto Y. et al.* Fatty liver as a risk factor for progression from metabolically healthy to metabolically abnormal in non-overweight individuals // *Endocrine.* 2017. Т. 57. № 1. С. 89–97.